



答弁書

特許庁審査官 七条 里美殿

1 國際出願の表示 PCT/JP2004/005071

2 出願人

氏名 矢永博子

YANAGA Hiroko

あて名 〒802-0044 日本国福岡県北九州市小倉北区熊本3丁目16-1

アンビエント小倉912

Ambient Kokura 912, 16-1, Kumamoto 3-chome,

Kokurakita-ku, Kitakyusyu-shi,

Fukuoka 802-0044 Japan

国籍 日本国 Japan

住所 日本国 Japan

3 代理人

氏名 (8273) 弁理士 成瀬 勝夫

NARUSE Katsuo



あて名 〒105-0003 日本国東京都港区西新橋2丁目11番5号

TKK 西新橋ビル5階

5th Floor, TKK Nishishinbashi Bldg., 11-5,

Nishi-shinbashi 2-chome, Minato-ku

Tokyo 105-0003 Japan

4. 通知の日付 25.5.2004

BEST AVAILABLE COPY

5. 答弁の内容

審査官殿は、本件特許出願の請求の範囲 1 – 6 は新規性及び進歩性がないとご認定され、その理由として次の 3 点を挙げておられます。

- (1) 文献 1 には、軟骨片から単離した軟骨細胞を重層的に培養してヒト軟骨細胞塊を得る方法及び軟骨治療材が記載されている。ここで、文献 1においては、軟骨細胞を軟骨膜と共に培養する点は明示されていないが、軟骨組織は一般に軟骨膜に覆われているので、通常の処理方法により軟骨片を採取すれば該軟骨片には必然的に軟骨膜が付着しているから、文献 1 の方法においても、軟骨細胞は軟骨膜と共に培養されているものと認められる。従って、請求の範囲 1 – 6 の発明は新規性を有さない。
- (2) 文献 2 及び 3 には、ヒト軟骨片から単離した軟骨細胞を単層培養する方法が記載されている。これ等ヒト軟骨片にも軟骨膜が付着していると認められるので、(1) に述べたと同様に請求の範囲 1 – 4 の発明は新規性を有さない。
- (3) 文献 1 には、重層的に培養して得られた細胞塊をコラーゲン等で包埋することが記載されているから、文献 2, 3 に記載された単離培養された軟骨細胞を更に重層的に培養して細胞塊を得、次いで、コラーゲン等で包埋して治療材として用いることは自明であり、請求の範囲 5 – 6 は進歩性を有さない。

然しながら、出願人は、審査官殿の上記ご認定には承服し難い点がありますので、次の通り意見を申し述べます。

(1) について：

- 1) 文献 1、第 9 頁 1 ~ 7 行には、「軟骨細胞の単離」について記載があり、そこでは、

「①摘出した軟骨組織を細切りし、
②トリプシンを含む培地にて、4℃でおよそ一晩静置し、
③II型コラゲナーゼで、37℃で1～6時間インキュベート、
④BSA含有培地で数時間攪拌後、100μmフィルターでろ過し、
⑤単離された軟骨細胞を得る。」（文献1、第4頁）

と記載されております。この②～④の処理で、軟骨細胞は偶々混在した軟骨膜及び細胞外組織から分離され、ろ過により分画される。

2) 一方、本件発明では、

「①摘出した軟骨組織を細切りし、
②II型コラゲナーゼを含む培地にて、一晩約4℃で静置後、37℃で4時間
~~温~~
浸透する。
③処理した組織を遠心して、この沈殿物を培養に供する。」（本件明細書
第7頁）

とあり、文献1の処理方法と比較すると、「トリプシン処理を行っていない」、「フィルターによるろ過を行っていない」点で違いがあります。即ち、本件発明においては、軟骨細胞と軟骨膜を共存させるために、「トリプシン」による分解を行わず、また、「フィルターによるろ過」の代わりに「遠心分離」を行うことで、軟骨膜細片が共存する軟骨細胞を得ております。

3) 従って、「文献1の方法においても、軟骨細胞は軟骨膜と共に培養されている。」と言うことはあり得ないのであります。

(2)について：

1) 文献2は、関節軟骨、就中、膝関節軟骨を単離し、培養する方法について記載しています。しかし、その第258頁1～3行に、「関節軟骨は軟骨細胞と~~ア~~その周辺のII型コラーゲンやプロテオグリカンなどからなる細胞外基質により構成される」とあるように、関節軟骨は軟骨膜を有さないのであります

す。

「関節軟骨が軟骨膜を有さない」ことは、例えば、「標準整形外科学 第3版、第27頁(医学書院 1988年10月15日発行) (APPENDIX 1) にも明記されております。

従って、文献2の方法においても、「軟骨細胞が軟骨膜と共に培養されている」と言うことはあり得ないのであります。

2) 文献3は、その題名が「自己由来軟骨細胞の移植による膝の深部軟骨欠損の治療」であること、第890頁図1に「膝関節軟骨の採取・培養」が示されていること、及び同頁本文左欄、下から12~8行に「傷害を受けた膝の上部から関節鏡(arthroscope)を用いて軟骨スライスを得た」とあり、以下にその培養について記載があること等から、文献3も関節軟骨、就中、膝関節軟骨細胞の培養について記載するものであります。

そして、膝関節軟骨には軟骨膜がないことは前記の通りであり、従って、文献3の方法においても、「軟骨細胞が軟骨膜と共に培養されている」と言うことはあり得ないのであります。

なお、本件明細書第6頁20行目に「軟骨膜が付着した状態のヒト軟骨組織」の例示として、「関節軟骨」も挙げられておりますが、これは誤解であり、別途提出する補正書により、削除・訂正します。

(3)について:

審査官殿は、「文献1には、重層的に培養して得られた細胞塊をコラーゲン等で包埋することが記載されている」と指摘しておられます BUT 文献1で培養して得られる細胞塊は、「ヒト軟骨細胞」と「フィーダー細胞、例えば哺乳類胎児の軟骨形成期の軟骨周辺細胞、特に好ましくは、胎生13日齢マウスの軟骨形成期の軟骨周辺細胞」(文献1、第2頁18~26行、就中、24~27

行参照)との混合物であります。一方、本発明の培養方法で得られる細胞塊は「ヒトの軟骨細胞と軟骨膜(細胞)」との混合物であり、異種動物の細胞を含まず、拒絶反応や不測のウイルス等が混入する恐れがない「細胞塊」であります。この様に、本発明の培養方法で得られる細胞塊は文献1に記載されている細胞塊とは明らかに異なるものでありますから、「本発明の方法で培養して得られる細胞塊をコラーゲン等で包埋してなる治療材」も文献1に記載されている「治療材」とは明らかに異なるものであり、「拒絶反応や不測のウイルス等が混入する恐れがない」という技術的効果を奏する物であります。

以上の通りでありますから、再度ご審査賜りたくお願い申し上げます。

6. 添付資料の目録

APPENDIX 1: 標準整形外科学 第3版、第27頁、目次及び奥付（医学書院
1988年10月15日発行）

標準整形外科学

〔編 集〕

信州大学教授
寺山和雄 元千葉大学教授
井上駿一 神戸大学教授
廣畠和志

〔執 筆〕

井上駿一 元千葉大学教授	杉岡洋一 九州大学教授	広谷速人 島根医科大学教授	廣畠和志 神戸大学教授
高橋栄明 新潟大学助教授	寺山和雄 信州大学教授	辻陽雄 富山医科大学教授	玉井進 奈良医科大学助教授
石井清一 札幌医科大学教授	渡辺好博 山形大学教授	今井望 東海大学教授	島津晃 大阪市立大学教授
桜井修 宝塚市立病院院長 兵庫医科大学講師	井形高明 徳島大学教授	桜井実 東北大大学教授	渡辺英夫 佐賀医科大学教授

(執筆順)

第3版

目 次

序 章 整形外科学の歴史	井 上 駿 一	1
第 1 章 整形外科基礎科学		3
I. 骨の生理, 構造, 化学	杉 岡 洋 一	4
a. 細胞と機能		4
b. 細胞外基質		6
c. 骨の構造		6
d. 骨の種類		8
e. 骨の血管と神経支配		9
f. 骨塩の代謝と恒常性		9
g. 骨とビタミン		10
h. 骨とホルモン		11
i. 骨と酵素		14
II. 骨の発育, 形成, 再生	杉 岡 洋 一	15
a. 骨形成細胞の発生と分化または modulation		15
b. 骨化と発育の様式		15
c. 長管骨発育過程と名称		17
d. 長管骨以外の骨発育過程		21
e. 骨年齢		21
f. 骨の物理的刺激における影響と反応		22
g. 骨誘導		23
h. 骨移植		23
III. 関節の構造と生化学	広 谷 速 人	25
1. 関節		25
a. 関節の機能		25
b. 関節の分類		25
c. 関節の構造		25
d. 滑膜関節の発生		26
2. 関節軟骨		27
a. 関節軟骨の構造		27
b. 関節軟骨の生化学		29
c. 関節軟骨の年齢的变化		32
d. 関節軟骨の栄養		33
3. 関節包, 滑膜, 滑液		33
a. 関節包		33
b. 滑膜		33
c. 滑液		34
4. 関節の潤滑		35

図 1-20 関節の模式図

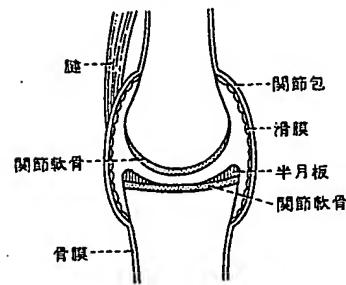
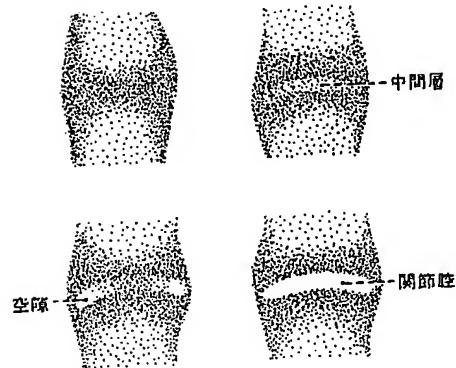
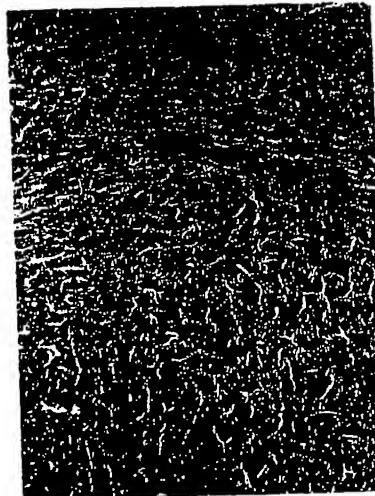


図 1-21 関節腔の形成

図 1-22 関節軟骨の走査電子顕微像 ($\times 400$)

2. 関節軟骨

a. 関節軟骨の構造

滑膜関節は一般に硝子軟骨 hyaline cartilage からできており、その厚さは個体の体重に相関するといわれる。ヒトの膝関節や股関節では 2~4 mm である。成熟した関節軟骨は神経、血管、リンパ管を欠き、滑液によって栄養される。

1) 関節表面の構造 articular surface

骨膜、軟骨膜、その他の膜様構造をみない。肉眼的には関節表面はきわめて平滑であるが、走査電子顕微鏡で観察すると非常に凹凸不整である(図 1-22)。すなわち関節の表面には高さ 0.4~0.5 mm のうねり (undulation) があって、さらにそのうねりには 20~30 μ の深さの凹み (pit, depression) が多数みられる。このものは軟骨細胞窓に一致すると考えられている。これらの凹みは潤滑を説明するのに好都合である。

2) 軟骨細胞

m) ごろ
呼ばれる
-3 日早
芽細胞
の大き
い
長 me-
殿長 10
生 6 週、
なるべ
の層、
側の密
s layer
形成す
ます
すなわ
間層両
漸次広
腔形成
刺激説
とがあ
軟骨と
連絡す
。関節

関節軟骨における軟骨細胞の密度はきわめて低い。成熟した関節軟骨は軟骨細胞の形態、配列や基質の状態から、次の 4 層に分けられる(図 1-23)。

① tangential (gliding) zone: 最表層で扁平な線維芽細胞様の軟骨細胞が関節表面に平行にならび、基質はプロテオグリカン多糖にきわめて乏しい。

② transitional (intermediate) zone: やや梢円形の軟骨細胞が不規則に配列し、プロテオグリカン多糖を組織化学的に基質に証明する。

③ radial zone: 円形の軟骨細胞が関節表面に

標準整形外科学

定価 7,300 円 <換印省略>

1979年4月1日発行 第1版第1刷
1982年3月15日発行 第1版第6刷
1982年8月15日発行 第2版第1刷
1984年9月1日発行 第2版第3刷
1986年4月1日発行 第3版第1刷◎
1988年10月15日発行 第3版第4刷

編集者 寺山和雄・井上駿一・広畠和志
発行者 株式会社 医学書院
代表取締役 金原 優
〒113-91 東京都文京区本郷5-24-3
電話 (03) 817-5600 (社内案内)

印刷 真興社印刷
製本 中田製本
用紙 三透製紙

本書の内容を無断で複写・複製・転載すると、著作権・出版権
の侵害となることがありますのでご注意下さい。

ISBN 4-260-12549-4

予備審査請求は管轄国際予備審査機関へ行わなければならない。2以上の管轄機関がある場合には、出願者は選択による。

IPEA / JP

第Ⅱ章

特許協力条約に基づく国際出願 国際予備審査請求書

出願人は、次の国際出願が特許協力条約に従って国際予備審査の対象とされることを請求する。



国際予備審査機関記入欄

国際予備審査機関の確認

請求書の受理の日

第Ⅰ欄 国際出願の表示		出願人又は代理人の登録記号 NTK04-1597WO
国際出願番号 PCT/JP2004/005071	国際出願日(日.月.年) 08.04.2004	優先日(最先のもの)(日.月.年) 15.04.2003
発明の名称 移植用軟骨細胞の製法		
第Ⅱ欄 出願人		電話番号: 093-932-9838
氏名(名称)及びあて名:(姓、名の順に記載;法人は公式の完全な名称を記載;あて名は郵便番号及び国名も記載) 矢永博子 YANAGI Hiroko 〒802-0044 日本国福岡県北九州市小倉北区熊本3丁目16-1 アンビエント小倉912 Ambient Kokura 912, 16-1, Kumamoto 3-chome, Kokurakita-ku, Kitakyusyu-shi, Fukuoka, 802-0044, Japan		ファクシミリ番号:
加入電信番号:		出願人登録番号:
国籍(国名): 日本国 Japan	住所(国名): 日本国 Japan	
氏名(名称)及びあて名:(姓、名の順に記載;法人は公式の完全な名称を記載;あて名は郵便番号及び国名も記載)		
国籍(国名):	住所(国名):	
氏名(名称)及びあて名:(姓、名の順に記載;法人は公式の完全な名称を記載;あて名は郵便番号及び国名も記載)		
国籍(国名):	住所(国名):	
<input type="checkbox"/> その他の出願人が続葉に記載されている。		

様式 PCT / IPEA / 401 (第1用紙) (2004年1月版)

予備審査請求書の備考参照

第三欄 代理人又は共通の代表者、通知のあて名

下記に記載された者は、 代理人 又は 共通の代表者 として

- 既に選任された者であって、国際予備審査についても出願人を代理する者である。
- 今回新たに選任された者である。先に選任されていた代理人又は共通の代表者は解任された。
- 既に選任された代理人又は共通の代表者に加えて、特に国際予備審査機関に対する手続きのために、今回新たに選任された者である。

氏名（名称）及びあて名：（姓、名の順に記載：法人は公式の完全な名称を記載；あて名は郵便番号及び國名も記載）

成瀬勝夫 NARUSE Katsuo
〒105-0003 日本国東京都港区西新橋2丁目11番5号
TKK西新橋ビル5階
5th Floor, TKK Nishishinbashi Bldg., 11-5,
Nishi-shinbashi 2-chome, Minato-ku
Tokyo 105-0003 Japan

電話番号：
03-3593-6606

ファクシミリ番号：
03-3593-6607

加入電信番号：

代理人登録番号：

- 通知のためのあて名：
代理人又は共通の代表者が選任されておらず、上記枠内に特に通知が送付されるあて名を記載している場合は、レ印を付す。

第四欄 國際予備審査に対する基本事項

補正に関する記述：

1. 出願人は、次のものを基礎として国際予備審査を開始することを希望する。

- 出願時の国際出願を基礎とすること。
 明細書に関して 出願時のものを基礎とすること。
 特許協力条約第34条の規定に基づいてなされた補正を基礎とすること。
 請求の範囲に関して 出願時のものを基礎とすること。
 特許協力条約第19条の規定に基づいてなされた補正（添付した説明書も含む）を基礎とすること。
 特許協力条約第34条の規定に基づいてなされた補正を基礎とすること。
 図面に関して 出願時のものを基礎とすること。
 特許協力条約第34条の規定に基づいてなされた補正を基礎とすること。

2. 出願人は、特許協力条約第19条の規定に基づく請求の範囲について行った補正を無視し、かつ、取り消されたものとみなして開始することを希望する。

3. 出願人が国際予備審査の開始を規則69.1(d)に基づき適用される期間の満了まで延期することを希望する。

4. 出願人が国際予備審査を規則54の2.1(a)に基づき適用される期間の満了よりも早く開始することを明示的に希望する。

*記入がない場合は、1)補正がないか又は国際予備審査機関が補正（原本又は写し）を受領していないときは、出願時の国際出願を基礎に予備審査が開始され、2)国際予備審査機関が、見解書又は予備審査報告書の作成開始前に補正（原本又は写し）を受領したときは、これらの補正を考慮して予備審査が開始又は続行される。

国際予備審査を行うための言語は、**日本語** であり、

- 国際出願の提出時の言語である。
 国際調査のために提出した翻訳文の言語である。
 国際出願の公開の言語である。
 国際予備審査の目的のために提出した翻訳文の言語である。

第五欄 國の選択

この様式を用いてされた国際予備審査の請求は、指定され、かつPCT第II章に拘束される全ての締約国を選択する国際予備審査の請求となる。

BEST AVAILABLE COPY

第VI欄 言語合欄

この国際予備審査請求書には、国際予備審査のために、第IV欄に記載する言語による下記の書類が添付されている。

1. 国際出願の翻訳文.....:
2. 特許協力条約第3・4条の規定に基づく補正書.....:
3. 特許協力条約第1・9条の規定に基づく補正書
(又は、要求された場合は翻訳文)の写し.....:
4. 特許協力条約第1・9条の規定に基づく説明書
(又は、要求された場合は翻訳文)の写し.....:
5. 書簡.....:
6. その他 (書類名を具体的に記載) :

	受 領	未 受 領
枚	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 枚	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
枚	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
枚	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 枚	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
枚	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

この国際予備審査請求書には、さらに下記の書類が添付されている。

- | | |
|---|---|
| 1. <input checked="" type="checkbox"/> 手数料計算用紙 | 5. <input type="checkbox"/> 記名押印(署名)の欠落についての説明書 |
| <input checked="" type="checkbox"/> 納付する手数料に相当する特許印紙を貼付した書面 | 6. <input type="checkbox"/> コンピュータ読み取り可能な形式による配列表 |
| <input checked="" type="checkbox"/> 国際事務局の口座へ振込を証明する書面 | 7. <input type="checkbox"/> コンピュータ読み取り可能な形式による配列表に関するテーブル |
| 2. <input type="checkbox"/> 個別の委任状の原本 | 8. <input type="checkbox"/> その他 (書類名を具体的に記載): |
| 3. <input type="checkbox"/> 包括委任状の原本 | |
| 4. <input type="checkbox"/> 包括委任状の写し (あれば包括委任状番号) : | |

第VII欄 出願人、代理人又は共通の代表者の記名押印

各人の氏名(名称)を記載し、その次に押印する。

成瀬 勝夫



国際予備審査機関記入欄

1. 国際予備審査請求書の実際の受理の日

2. 規則 60.1(b)の規定による国際予備審査請求書の受理の日の訂正後の日付

- | | |
|---|---|
| 3. <input type="checkbox"/> 優先日から1ヶ月を経過後の国際予備審査請求書の受理。
ただし、以下の4,5の項目にはあてはまらない。
<input type="checkbox"/> 出願人に通知した。 | 6. <input type="checkbox"/> 規則 54 の 2.1(a)の期限の経過後の国際予備審査請求書の受理。
ただし、以下の7,8の項目にあてはまらない。 |
| 4. <input type="checkbox"/> 規則 80.5 により延長が認められている優先日から1ヶ月の期間内の国際予備審査請求書の受理 | 7. <input type="checkbox"/> 規則 80.5 により延長が認められている規則 54 の 2.1(a)の期限内の国際予備審査請求書の受理。 |
| 5. <input type="checkbox"/> 優先日から1ヶ月を経過後の国際予備審査請求書の受理であるが規則 82 により認められる。 | 8. <input type="checkbox"/> 規則 54 の 2.1(a)の期間の経過後の国際予備審査請求書の受理であるが規則 82 により認められる。 |

国際機関記入欄

国際予備審査請求書の国際予備審査機関からの受領の日:

BEST AVAILABLE COPY

第Ⅱ章

特許協力条約に基づく国際出願

手数料計算用紙

国際予備審査請求書の附属書

国際出願番号 PCT/JP2004/005071	国際予備審査機関記入欄
出願人又は代理人の番類記号 NTK04-1597WO	国際予備審査機関の日付印
出願人 矢永博子	
所定の手数料の計算	
1. 特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律(国内法) 第18条第1項第4号の規定による手数料 (予備審査請求料) (注1)	36,000 円 P
2. 取扱手数料 (注2)	17,600 円 H
3. 所定の手数料の合計 P及びHに記入した金額を加算し、合計額を合計に記入	53,600 円 合計

(注1) 法第18条第1項第4号の規定による手数料については、特許印紙をもって納付しなければならない。

(注2) 取扱手数料については、国際予備審査機関である日本国特許庁の長官が告示する国際事務局の口座への振り込みを証明する書面を提出することにより納付しなければならない。

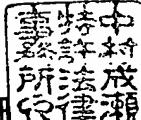
BEST AVAILABLE COPY



(36,000 円)

BEST AVAILABLE COPY

ご利用明細



◎ 東京三菱銀行

ご来店いただき
ありがとうございます。

年月日	取扱店番	お取引内容
161102	043364	お振込み
受付通番	銀行番号	支店番号
0106		口座番号
		お取引金額
*****		¥17,600*

お取扱い できない場合	残高	
開票 53	取扱手数料	105* おつり ¥2,295*
東京三菱銀行		
虎ノ門支店		
普通 2074896		
WIPO-PCT GENEVA 様		
ナカムラナルセツキヨホウリツシムシヨ 様		
0335936606		

(取扱手数料 17,600 円)

BEST AVAILABLE CUR

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ~~**FADED TEXT OR DRAWING**~~
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.